

A Különböző MRI Paraméterek Kapcsolata és Összefüggéseik a Klinikai és Kognitív Hanyatlással Sclerosis Multiplexben

Ph.D. Tézis

Dr. Tóth Eszter

Klinikai és Kísérletes Idegtudományi Program
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola
Neurológiai Klinika
Általános Orvostudományi Kar
Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ
Szegedi Tudományegyetem

Témavezető: Dr. Kincses Zsigmond Tamás, Ph.D., D.Sc
Neurológiai Klinika, Általános Orvostudományi Kar
Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ
Szegedi Tudományegyetem

Szeged
2019

A tézis alapját képező eredeti közlemények:

- I. Gray Matter Atrophy Is Primarily Related to Demyelination of Lesions in Multiple Sclerosis: A Diffusion Tensor Imaging MRI Study.
Tóth E, Szabó N, Csete G, Király A, Faragó P, Spisák T, Bencsik K, Vécsei L, Kincses ZT.
Front Neuroanat. 2017 Mar 29;11:23. doi: 10.3389/fnana.2017.00023. eCollection 2017.
PMID: 28424595 **IF: 3.152**

- II. The Contribution of Various MRI Parameters to Clinical and Cognitive Disability in Multiple Sclerosis
Eszter Tóth, Péter Faragó, András Király, Nikoletta Szabó, Dániel Veréb, Krisztián Kocsis, Bálint Kincses, Dániel Sandi, Krisztina Bencsik, László Vécsei and Zsigmond Tamás Kincses
Front. Neurol., 23 January 2019 | <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01172> **IF: 3.508**

A tézis alapját képező eredeti közlemények kumulatív impakt faktora: 6.66

Sclerosis Multiplex

A sclerosis multiplex előfordulása világszerte növekszik. 2001-ben nők esetében 3,6/100000, férfiaknál 2,0/100000 volt a becsült évi előfordulás. A betegség gyakorisága egyenlőtlen eloszlást mutat világszerte, a mérsékelt égövön gyakori, míg a trópusokon ritkábban van jelen. A sclerosis multiplex kialakulása mögött álló pontos tényezők még tisztázásra várnak. Habár néhány hajlamosító tényező, mint a dohányzás, az EBV fertőzés, a napfénynek (UVB) való kitettség és a D-vitamin szint, már most ismertek. Feltételezhető továbbá a betegség genetikai eredete is.

A sclerosis multiplex esetében a patológiai vizsgálatok során tipikusan perivenuláris gyulladásos léziók talaján kialakult demyelinizációs plakkok kerülnek leírásra. Ezek a plakkok T-lymphocytákat, többnyire MHC I CD8+ T-sejteket és kisebb mennyiségben B-sejteket és plazma sejteket tartalmaznak. Ez a gyulladásos folyamat vezet az oligodendrocyták károsodásához, valamint a demyelinizáció kialakulásához. Habár a betegség korai szakaszában az axonok többnyire megkíméltek, a későbbi, progresszív szakaszban már irreverzibilis axonkárosodás figyelhető meg. A klasszikus, "aktív lézió"-t szövettanilag jelentős lymphocita túlsúlyú gyulladás jellemzi.

Az SM diagnózisa a klinikai képen, az MRI vizsgálatokon, az alternatív diagnózisok kizárásán, és időnként más paraklinikai vizsgálatokon alapul, mint a liquor vizsgálat, vagy a kiváltott válaszok. A betegséget klinikai epizódok, úgynevezett relapszusok jellemzik, melyek során a neurológiai tünetek rosszabbodnak. A relapszus-remittáló szakaszban két relapszus között a betegek klinikai állapota stabil. A klinikai rokkantságot az EDSS (Kiterjesztett rokkantsági Skála) segítségével határozzuk meg. Az EDSS meghatározása a 8 funkcionális rendszer vizsgálatán (piramis, kisagyi, agytörzsi, érző, bél és húgyhólyag, vizuális és nagyagy (mentális)), valamint a járás és mobilitás felmérésén alapul. Az EDSS skála 0-tól 10-ig pontoz, fél pontonkénti növekedéssel.

1996-ban a betegség 4 klinikai szubtípusát határozták meg: relapszus-remittáló (RR), szekunder progresszív (SP), primer progresszív (PP) és a progresszív-relapszáló (PR). Ezek a leírások relapszáló (RR, SP és PR), valamint progresszív (PP, SP és PR) formákra limitálódtak, attól függően, hogy betegség lefolyása elsősorban milyen volt. 2012 októberében a betegséglefolyások leírását módosították, valamint újabb szubtípusok is leírásra kerültek, a klinikailag, illetve a radiológiai izolált szindróma (CIS, RIS).

2001-ben létrejött a McDonald kritérium rendszer, melyet azóta 3 alkalommal is módosítottak (2005, 2010 és 2017), hogy meggyorsítsák a diagnosztikus folyamatot. A legutóbbi ajánlás szerint amennyiben legalább 2 lézió van a 4 SM-re tipikus lokalizáció közül legalább kettőben (periventriculáris, szubkortikális, infratentorialis és gerincvelő), a DIS MRI kritériumai teljesülnek. A DIT MRI kritériumai teljesülnek, amennyiben egyszerre van jelen kontrasztot halmozó, illetve nem halmozó lézió (akár az agyban, akár a gerincvelőben), illetve amennyiben a baseline MRI-től független időben készült kontroll MRI-n egy új T2, vagy halmozó lézió jelenik meg. 2016-ban a MAGNIMS módosította a 2010-es McDonald kritériumrendszert és egy önálló ajánlást adott ki.

Az SM terápiája egy összetett folyamat, mely az immunmoduláns terápián túl a tüneti kezeléseket is érinti. A betegség akut relapszusainak kezelésére szteroid terápia, plazmapheresis, illetve IVIg áll a rendelkezésünkre. Az immunszuppresszáns (fingolimod, natalizumab, ocrelizumab) vagy az immunmoduláló terápia (interferon-beta, glatiramer acetate,) a gyulladás és a betegség aktivitásának csökkentését célozza. A jelenleg elérhető immunrekonstrukciós terápiák (alemtuzumab, cladribine) pedig egy hosszú-távú immunológiai folyamatot céloznak meg. 2017-ben világot látott azECTRIMS/EAN ajánlás az SM betegek gyógyszeres kezeléséről, melyben összesen 20 ajánlás született és olyan kérdésekkel foglalkoztak, mint a terápiás hatékonyság, szuboptimális válasz, terápiás biztonság, illetve a terhesség alatti kezelés.

Az egyre hatékonyabb immunmoduláns terápiák kifejlesztésével párhuzamosan megjelent az igény a tényleges betegség aktivitás mentesség elérésére (NEDA-4): nincs relapszus, nincs rokkantsági progresszió, nincs MRI aktivitás, illetve számottevő atrófia.

A sclerosis multiplex MRI mérése

Míg a demyelinizációs léziók a betegség sarokkövei, így a legismertebb MRI lelet SM-ben, nemrég tanulságok arra is felhívják a figyelmet hogy a szürkeállomány és a fehérállományi mikrostruktúra ugyanannyira érintett.

A hagyományos MRI szenzitíven kimutatja a T2 hyperintenzív SM léziókat, melyek elsősorban a periventriculáris fehérállományban, a corpus callosumban, az agytörzsben és a szubkortikális területen, valamint az U-rostok és az optikus ideg területén jelennek meg. A fokális demyelinizációs léziókat a corpus callosum mellett legjobban a sagittalis FLAIR felvételeken láthatjuk. A fehérállományi léziók mellett a szürkeállományban szintén megjelennek léziók SM-ben. Az opticus neuritis a long-echo STIR, vagy a zsírelnyomással kombinált kontraszt-

halmozó felvételeken azonosítható. A T1-súlyozott felvételeken az SM léziók az akut szakaszban izointenzívnek, míg a krónikus fázisban, illetve jelentős gyulladásos oedema esetén a környezethez képest hypointenzívnek látszanak (black holes). Az akut gyulladásos szakaszban a léziók károsíthatják a vér-agy gátat, gadolinium-halmozást okozva, mely néhány naptól hetekig jelentkezhet. Az agyi atrófia, egy nettó betegség teher, szintén a betegség egy szignifikáns MRI jele, mely a betegség bármely, akár az igen korai szakaszában is megjelenhet.

Szürke állományi atrófia

Számtalan elérhető metodika áll rendelkezésre, mellyel meghatározhatjuk a szürkeállományi atrófiát. Meghatározható (a kortikális és szubkortikális) atrófia:

- manuálisan,
- a szövettípusok szerinti automatikus módszerrel, mely az össztérfogatot méri (SIENAX),
- a kortikális vastagság mérésével (VBM).

Diffúziós Tensor Képzéskészítés

A mágneses rezonancia Diffúziós Tenzor Képzéskészítés (DTI) a víz diffúziós karakterisztikájának (például az elsődleges diffúziós irány és a diffúziós anizotropia) szenzitív mérője és így jól használható a fehérállományi pályák és az agyi szövetek más helyi tulajdonságainak vizsgálatára. A DTI nem-invazívan képes feltérképezni a biológiai szövetekben a víz diffúzióját. Számos méréssel a diffúziót ellipszisként lehet leírni, melynek a három fő irányát szinguláris érték dekompozícióval határozhatjuk meg. A diffúziós értékeket, melyek a szöveti mikrostruktúrával korrelálnak, ennek a három tengelynek a kombinációjával írhatjuk le. FA

$$\left(\sqrt{\frac{3}{2} \frac{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \right), \quad MD \quad (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)/3, \quad \text{axiális diffúzió} \quad (\lambda_1), \quad \text{radiális}$$

diffúzió $(\lambda_2 + \lambda_3)/2$.

Az alanyok közötti összehasonlítás DTI-al egy meglehetősen bonyolult feladat, elsősorban a pontos térbeli regisztráció miatt. A TBSS analízis egy hasznos metodika, a diffúziós paraméterek lokalizált statisztikai méréseire, mely alkalmas a regisztrációs problémák kiküszöbölésére.

Célkitűzés

A megbízható MRI markerek és az SM klinikai és kognitív tüneteinek struktúrális hátterének vizsgálata továbbra is nagy érdeklődésre tart számot. Míg a fehérállományi léziók a betegség jelentős MRI markerei és az SM diagnosztikus sarokkövének számítanak, a lézió terhelés csupán mérsékelt összefüggést mutat a klinikai és a kognitív állapotromlással. Ez a jelenség az úgynevezett kliniko-radiológiai paradoxon. Bár a kontraszthatlmozó léziók kissé specifikusabb MRI markerek, ezeket csak rikán láthatjuk az MRI felvételeken. Akár a relapszus alatt készült felvételek esetében is előfordulhat, hogy nem jelenik meg kontraszt-halmozás. Tekintettel arra hogy a GD-halmozás pusztán 2-3 hétig monitorizálható, alig valószínű, hogy rutin MRI mérések során látótérbe kerülnek. A szürkeállományi atrófia (kérgi és szubkortikális) számos metodikával mérhető.

A diffúzió az anyag azon mozgása, mely nem jár nagy molekuláris mozgással. Nem-invazívan monitorizálható az DTI-al. A sejtes elemek (membránok) gátolják a molekuláris diffúziót, így a szövetek szerkezete feltérképezhető a víz diffúziós profilja segítségével.

A TBSS és a manuális ROI analízis hasznos metodika az FA (és egyéb diffúziós paraméterek) lokális statisztikai tesztjére.

Első vizsgálatunk során a kortikális atrófia és a fehérállományi mikrostruktúra közötti kapcsolat meghatározását céloztuk meg. Ezen belül tanulmányoztuk, hogy a a fokális léziók, vagy a diffúz NAWM mutat-e szorosabb összefüggést a szürkeállományi atrófia kialakulásával. Ezen kívül, Jehna tanulmányát alapul véve, vizsgáluk a periventrikuláris fehérállományi dezintegráció és a szürkeállományi atrófia kapcsolatát. Célunk volt tesztelni két lehetséges hipotézist. Az első alapján a szürkeállományi atrófiát a demyelinizáció-szerű diffúziós paraméterek határozzák meg, mely a fehérállományi demyelinizáció és a szürkeállományi atrófia közös eredetére utal (talán egy liquor által mediált közös patológiai folyamatra). A második elmélet szerint a szürkeállományi atrófia inkább az axon-vesztésre utaló diffúziós értékekkel van összefüggésben, mely inkább a távoli axonátvágás szerepére hívja fel a figyelmet.

Második tanulmányunkban azokat az MRI paraméter mintákat vizsgáltuk, melyek a legjobban meghatározzák az SM betegek klinikai és kognitív hanyatlását.

Mivel az MRI paraméterek szoros összefüggést mutatnak, a hagyományos lineáris regressziós analízisek nem megfelelőek a statisztikai mérésekhez. Tanulmányainkban a modell nélküli PLS

analízist használtuk, mely amellett, hogy megadta azon paramétereket, melyek a leginkább meghatározták a kérdéses értékeket, a kollinearitás problémáját is megoldja.

Módszertan

Alanyok

Az első és második tanulmányunkba 52, illetve 53 relapszáló-remittáló sclerosis multiplexszel diagnosztizált beteget vontunk be és 50 korban megfelelő egészséges kontrollt, akiknek a korábbi anamnézisében sem neurológiai, sem pszichiátriai megbetegedés nem szerepelt. A betegeket a Neurológiai Klinika Sclerosis Multiplex Ambulanciájáról válogattuk ki. A betegek diagnózisát a McDonald kritériumok 2005-ös revíziója alapján állítottuk fel. A betegek klinikai rokkantsági fokát, a Kurtzke féle kiterjesztett rokkantsági skála alapján (EDSS) határoztuk meg. Minden bevont beteg immunmoduláns terápiában részesült. A betegek kognitív felméréséhez a BICAMS (Brief International Assessment for MS) tesztet használtuk. Minden bevont beteg immunmoduláns terápiában részesült. Minden beteg stabil klinikai állapotban volt, vagyis a vizsgálatot megelőző hat hónapban sem relapszus, sem EDSS progresszió nem jelentkezett náluk.

A tanulmányt jóváhagyta a OGYÉI Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet és a Regionális Humán Orvosbiológiai Kutatás- és Bizottság és a Helsinki Deklarációnak megfelelően minden résztvevő írásos tájékozott beleegyező nyilatkozatot töltött ki és írt alá (Ref. No.: 000002/2016/OTIG).

A betegek kognitív vizsgálata

A BICAMS egy rövid, gyorsan kitölthető, szenzitív és specifikus eszköz, mely alkalmas a betegek leggyakrabban érintett kognitív funkcióinak felmérésére. A BICAMS három különálló tesztből áll: SDMT (symbol digit modalities test), CVLT-II (California verbal learning test II), illetve a BVMT-R (brief visuospatial memory test revised). Tanulmányunkban a BICAMS teszt magyar validált verzióját használtuk. Mindhárom alteszt eredményét a korábbi validálási tanulmányban részt vett korban megegyező egészséges kontroll csoport teljesítményével hasonlítottuk össze. Több, mint két standard deviációnyi különbséget a kontroll csoporthoz képest abnormálisnak tekintettünk.

Képfeldolgozás

Az MR felvételek egy 1.5 T GE Signa Excite HDxt MR készülékkel készültek. Minden résztvevőről 3D spoiled grádiens echo felvétel (FSPGR: TE: 4.1 ms, TR: 10.276 ms, matrix:

256x256, FOV: 25x25 cm, Dőlésszög: 15 fok, “in-plane”-felbontás: 1x1 mm, szelet vastagság: 1 mm), FLAIR felvétel (TE: 4.1 ms, TR: 10.276 ms, matrix: 256x256, FOV: 25x25 cm, Dőlésszög: 15 fok, “in-plane”-felbontás: 1x1 mm, szeletvastagság: 1 mm) és 60 irányú diffúzió-súlyozott felvétel 6 nem-diffúzió-súlyozott referencia felvétellel (TE: 93.8 ms, TR: 16000 ms, matrix: 96x96, FOV: 23x23 cm, Dőlésszög: 90 fok, “in-plane”-felbontás: 2.4x2.4 mm szeletvastagság: 2.4 mm, b: 1000 s/mm², NEX: 2, ASSET) készült.

Lézió eloszlás

Minden beteg FLAIR felvételén az első szerző kézi lézió szegmentálást végezett, amelyet ZTK ellenőrzött, akinek jelentős tapasztalatai vannak a sclerosis multiplex neuroradiológiájában.

Globális atrófia meghatározása

Az FSL (FMRIB Software Library, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>) programcsomag részét képező SIENAX -szal számoltuk ki a teljes agyi atrófiát.

Szubkortikális struktúrák térfogatának meghatározása

A szubkortikális struktúrák automatikus szegmentálását az FSL programcsomag részét képező deformálható modell alapú segmentáló/regisztrációs eszközzel, a FIRST analízissel végeztük.

Fehérállományi mikrostruktúrális eltérések

A diffúziós adatokat 12 szabadsági fokú lineáris regisztrációval az első non-diffúzió súlyozott referencia képhez regisztráltuk, hogy korrigáljuk az örvényáramokat és a mozgási műtermékeket. A diffúziós felvételeket az FDT–vel (FMRIB’s Diffusion Toolbox part of FSL: www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fdt/) dolgoztuk fel. Az egész agyra kiszámoltuk a frakcionális anizotrópiát (FA), az átlagos diffúzivitást (MD) $((\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)/3)$, és a diffúzivitást a fő diffúziós irányra párhuzamosan (λ_1) (AD) és merőlegesen $((\lambda_2 + \lambda_3)/2)$ (RD).

Összehasonlítva minden voxel értékét a normális alanyokkal a térben megfelelő voxelben minden betegre kiszámoltuk a diffúziós paraméterek voxel-szerinti változását (z-pontszám).

Az agyi atrófia, a klinikai és kognitív státusz és a kompartmentekre tagolt fehérállományi pathológia összefüggései

PLS analízist használtunk hogy meghatározzuk a különféle MRI paraméterek (részleges agytérfogat, normalizált szürkeállomány és fehérállományi térfogat, a szubkortikális struktúrák térfogata, a lézió terhelés és a diffúziós paraméterek a léziós és normálisnak tűnő fehérállományban) kapcsolatát az EDSS és a BICAMS szubtesztjeinek pontjaival. Ugyanezzel

az analízissal meghatároztuk a kompartmentekre tagolt diffúziós paraméterek összefüggését a szürkeállományi és a teljes agyi atrofíával.

A csoportok közötti térfogati összehasonlításokat és a korreláció számolásokat SPSS programmal végeztük.

Eredmények

A betegek klinikai, kognitív és imaging paraméterei

A hosszú betegségtartam ellenére, a tanulmányokban résztvevő betegeknek csupán enyhe, vagy közepes mértékű volt a rokkantsága az EDSS szerint. Első tanulmányunkban a SIENAX teljes agyi (betegek: $718.764 \pm 14.968 \text{ cm}^3$, kontrollok: 791.772 ± 22.692 ; átlag \pm SE), teljes fehérállományi (betegek: $323.237 \pm 7.246 \text{ cm}^3$, kontrollok: 355.350 ± 10.929 ; átlag \pm SE), és teljes szürkeállományi atrofíát (betegek: $395.527 \pm 8.050 \text{ cm}^3$, kontrollok: 436.422 ± 12.011 ; átlag \pm SE) mutatott az SM betegeknél a kontroll csoporthoz képest. Az egészséges kontrollokhoz képest a TSS szignifikáns FA csökkenést ($p < 0.0002$), MD és RD növekedést ($p < 0.0002$) mutatott a vizsgált fehérállományi rostok többségében. Fontos kihangsúlyozni, hogy a fehérállományi diffúziós eltérések megjelentek mind a NAWM-ban, mind a periventrikuláris fehérállományban, ahol a léziók előfordulása a legvalószínűbb. Ezzel szemben az AD növekedés ($p < 0.0002$) inkább csak a centrális rostok területén figyeltük meg. A második tanulmányunkban 53 betegből 18-nak volt kognitív diszfunkciója egy, 8-nak kettő, míg 5-nek mindhárom teszt alapján.

Lézió valószínűségi eloszlás

Első tanulmányunkban meghatároztuk a fehérállományi lézió eloszlást, illetve annak összefüggését a teljes agy, illetve a szürkeállományi atrofíával. Az átlagos natív tér lézió térfogat $12.328 \pm 16.100 \text{ cm}^3$ (átlag \pm SD), míg a az intrakraniális térfogathoz (v scaling factor) normalizált lézió térfogat $17.087 \pm 22.509 \text{ cm}^3$ (átlag \pm SD) volt. A normalizált lézió térfogat negatív korrelációt mutatott a szürke állományi térfogattal ($R = -0.32$, $p < 0.021$), míg a normalizált agytérfogattal nem mutatott összefüggést. A lézió térfogat az EDSS pontszámmal sem mutatott összefüggést a betegekben.

A léziók széleskörben eloszlottak a fehérállományi régiókban, de a periventricularis fehérállományban volt a leggyakoribb az előfordulásuk.

Az agyi atrofia és a kompartmentekre tagolt fehérállományi pathológia összefüggései

Első tanulmányunkban elsősorban azon kompartmentek diffúziós paramétereit akartuk meghatározni (periventrikuláris and nem-periventrikuláris \bar{Z}_{FA} , \bar{Z}_{MD} , \bar{Z}_{AD} and \bar{Z}_{RD}), melyek a legjobban meghatározzák a szürkeállományi atrofíát.

Az első PLS analízis során a függő változó a normalizált szürkeállományi térfogat volt. Csak az első latens változót becsültük meg, mert a második latens változó a függő érték variációjának csak kis százalékát magyarázta meg (<5%) és a permutációs teszt egy nem szignifikáns latens változót mutatott ki. A permutációs teszt szerint az első latens változó szignifikáns volt ($p < 0.001$) és a függő változó variációjának 47.3%-át, a prediktorok 76.5%-át magyarázta. Az X súlyok és a megfelelő VIP pontszámok azt jelezték, hogy a léziós és léziómentes periventriculáris és a léziós nem-periventriculáris fehérállományban mérhető átlagos és radialis diffúzivitás szignifikáns összefüggést mutat a szürkeállományi atrófiával. A normalizált agytérfogatok esetében hasonló eredményekre jutottuk: a permutációs teszt alapján csak az első latens változó volt szignifikáns. Az első latens változó a függő változó variabilitásának 24.9%-át és a prediktorok 76%-át magyarázta. A prediktorok optimális kontrasztjára kódolt X súlyok hasonló mintázatot mutattak, mint a szürkeállomány esetében.

A klinikai és kongitív funkciókat befolyásoló MRI paraméterek

Meghatároztuk azokat az MRI markereket, melyek leginkább meghatározták a klinikai rokkantságot. A PLS analízis során, ahol az EDSS volt a függő változó, az első latens változó szignifikáns volt a permutációs teszt alapján ($p < 0.001$). A függő változó variációinak 50.67%-át, a prediktorok 27.08%-át magyarázta. Az életkor (VIP pontszám: 1.72) és az axiális diffúzivitás a NAWM-ban mutatta a legjelentősebb összefüggést a klinikai rokkantsággal (VIP pontszám: 1.979). Bár sokkal kevésbé, de az MD a NAWM-ben (VIP pontszám: 1.169) és a léziókban mért demyelinizációs értékek (VIP_{FA} : 1.17, VIP_{RD} : 1.08) szintén szignifikáns kapcsolatot mutattak.

Második tanulmányunkban elsősorban arra fókuszáltunk, hogy meghatározzuk azon MRI struktúrákat, amelyek leginkább összefüggést mutattak a különböző kognitív teljesítmények romlásával. Ezekben az analízisekben a három alteszt nyers pontszámát használtuk függő változóként. Az első latens változót használtuk, mivel a második latens változó függő érték variációjának csak kis százalékát magyarázta meg (<5% a BVMT és CVLT, míg 10% az SDMT esetében) és a permutációs teszt egy nem szignifikáns latens változót mutatott ki. A permutációs teszt szerint az első latens változó szignifikáns volt ($p < 0.001$ mindhárom alteszt esetében) és a függő változó variációinak 50.99%-át, a prediktorok 23.89%-át magyarázta a BVMT esetében, a függő változó variációinak 50.93%-át, a prediktorok 22.24%-át magyarázta a CVLT esetében, míg a függő változó variációinak 50.67%-át, a prediktorok 22.43%-át magyarázta az SDMT esetében. Az életkor szignifikáns összefüggést mutatott mindhárom

kognitív teszttel (VIP pontszám: 1.538, 1.127 és 1.296 a BVMT, CVLT, és SDMT esetében). A nem szignifikáns faktornak bizonyult a CVLT és az SDMT esetében (VIP pontszám: 1.356 és 1.345).

A vizuo-spatialis munkamemória esetében a legkritikusabb meghatározó tényezőnek a kétoldali hippocampus méret (VIP pontszámok: 1.183 and 1.2 ba és jobb), a léziókban mért demyelinizációs értékek (VIP_{FA} pontszám: 1.257, VIP_{MD} pontszám: 1.008, VIP_{RD} pontszám: 1.158), valamint a NAWM területén mért axon-károsodásra utaló diffúziós értékek bizonyultak (VIP_{FA} pontszám: 1.125, VIP_{LI} pontszám: 1.232). A lézió terhelés szintén egy érintőlegesen szignifikáns tényező volt (VIP pontszám: 1.031). A verbális memória esetében a legjobb prediktornak a jobb oldali hippocampus térfogata (VIP pontszám :1.972), a lézió terhelés (VIP pontszám: 1.274), és a partiális agytérfogat (VIP pontszám: 1.119) a teljes fehérállományi térfogat (VIP pontszám: 1.008), a teljes szürkeállományi agytérfogat (VIP pontszám: 1.058), a jobb nucleus caudatus térfogata (VIP pontszám: 1.152) és a NAWM területén mért FA (VIP pontszám: 1.012) bizonyult. Az SDMT teszt esetében a leginkább meghatározó paraméterek a NAWM területén mért demyelinizációs paraméterek (FA és RD VIP pontszámok: 1.615, 321) voltak. A léziókban mért FA, MD és RD (VIP pontszámok: 1.289, 1.082 és 1.271), valamint a jobb hippocampus mérete (VIP pontszám: 1.101) szintén meghatározta a teljesítményt.

Értékelés

MRI tanulmányainkban a szürkeállományi atrófia és a fehérállományi mikrostruktúra, valamint a klinikai és kognitív rokkantság és a különböző MRI paraméterek kapcsolatát vizsgáltuk RRSMB betegeknel. Model nélküli PLS analízisünk szerint a szürkeállományi atrófiát elsősorban a léziók és a periventrikuláris, lézió-mentes fehérállomány területén mért demyelinizáció-szerű diffúziós paraméterek, az emelkedett MD és RD határozták meg.

Második tanulmányunkban a klinikai rokkantságot elsősorban a NAWM területén mért AD határozta meg. A PLS analízis komplex kölcsönhatásokat fedett fel a kognitív hanyatlás és a multiparametrikus MRI adatok között. A különböző kognitív domáinek számos MRI paraméterrel átlak kapcsolatban. A vizuo-spaciális munkamemóriát a kétoldali hippocampus, a léziók területén mért demyelinizáció-szerű diffúziós profil, valamint a NAWM területén mért axonvesztesség határozta meg leginkább. A teljes agy, a fehér-és szürkeállomány térfogata, a jobb hippocampus térfogata bizonyult a legmeghatározóbbnak a verbális memória tekintetében. Az információ feldolgozó sebesség a fehérállomány területi demyelinizáció-szerű diffúziós paraméterek eltéréseivel mutatott kapcsolatot.

Korábbi tanulmányok szerint a különböző diffúziós paraméter változások a fehérállomány különböző pathológiai változásaira utalnak. Az AD változásai az axonvesztésre, míg az RD változása inkább a demyelinizációra mutat. Emellett az FA és az AD az axonok számával is mutatott összefüggést. Ezek alapján az általunk leírt diffúziós paraméter változások nagy mértékű fehérállományi demyelinizációra utalnak. Ezen kívül nagy mértékű demyelinizációt találtunk a NAWM területén is, melyet a korábbi DTI tanulmányok csak elvétve említettek. Ami mi tanulmányunk szenzitivitását kétségtelenül emeli a magas diffúziós irány használata. Ami ennél is fontosabb, hogy egy demyelinizáció-szerű diffúziós paraméter eltérési mintát találtunk a periventrikuláris fehérállományban (mind a léziók, mind a lézió-mentes területen), mely szürkeállományi atrófia legfontosabb meghatározójának bizonyult. Ezen eredmények támogatják Jehna elméletét a liquor-mediálta közös folyamatról a kortikális atrófia és a periventrikuláris demyelinizáció között. A szubpiális demyelinizáció és a kortikális atrófia összefüggést mutatott a meningeális gyulladással, a B-sejt follikulus-szerű és a CD3+ és CD8+ T-sejt beáramlással. A kortexben lévő demyelinizáció mellett egy neuron és astrocyta vesztési gradiens figyelhető meg a pialis felszín irányában és microglia aktiváció az ellenkező irányban. Ezen eredmények megegyeznek azon in vitro tanulmányok eredményeivel, melyek a kortikális pathológia hátterében microglia aktivációt, illetve B-és CD8+ T-sejt mediálta nem célzott immunpathológiai válasz által létrehozott cytotoxikus sejtkárososást írtak le. Az eltérések térbeli elhelyezkedése szintén megerősíti a periventrikuláris léziók és a kortikális demyelinizáció közös eredetét leíró elméletet. A subpiális léziók gyakran a mély sulcusok mentén helyezkednek el, kitágult Virchow-Robin térrel, mely rengeteg immun sejtet tartalmaz. Hasonlóan a periventrikuláris léziók gyakran alakulnak ki a venulák körül és hoznak létre kiszélesedett Virchow-Robin teret.

Régóta ismert, hogy nemcsak a lézió terhelés, de a léziók elhelyezkedése is csak gyenge összefüggést mutat a klinikai és kognitív rokkantsággal. Míg a kapcsolat a klinikai rokkantság és az agy, elsősorban a szürkeállományi atrófia között biztosabbnak tűnik, számos korábbi tanulmány, mely voxel-alapú morphometriát használt nem talált összefüggést a kettő között. Korábbi tanulmányok szerint a thalamus térfogata összefüggést mutat az információ feldolgozás sebességével, a verbális memóriával és a figyelmi/végrehajtó funkciókkal, míg a putamen atrófiája az információ feldolgozó sebességgel áll kapcsolatban. Számos tanulmány bemutatta a hippocampalis atrófia és a kognitív hanyatlás kapcsolatát. A különböző kortikális területek elvékonyodása különféle kognitív domáinekhez köthető. Az insuláris és parietális régió elvékonyodása a verbális, illetve a vizuális memóriához kapcsolódik. A bal anterio-cinguláris

kéreg elvékonyodása a csökkent verbális fluenciára, míg a jobb oldali elvékonyodás a megromlott figurális fluenciára utal. Az orbito-frontális kéreg elvékonyodása az auditorikus információ feldolgozási sebességgel áll összefüggésben.

A diffúziós mérések és a rokkantság közötti összefüggéssel kapcsolatban is ellentmondó eredmények születtek. Míg Griffin nem talált összefüggést a NAWM területén mért diffúziós értékek és a rokkantság közt, Ciccarelli leírt kapcsolatot a klinikai rokkantság és a supra –és infratentoriális NAWM területén mért FA, illetve a cerebrális pedunculus területi FA és MD közt. Onu, egy teljes agy TBSS analízis során, nagyfokú különbséget írt le az SM betegek és a kontroll csoport közt, valamint kapcsolatot talált az FA és az EDSS, a járástávolság, illetve a kéz funkció között. Filippi tanulmánya szerint mérsékelt összefüggés mutatkozik a léziók területén mért MD és a rokkantsági fok között.

A fentebb említett tanulmányoknak megvolt a maguk limitációja, mint például, hogy nagyrészt az FA mérésére szorítkoztak, valamint a leírt mikrostruktúrális károsodás is jelentősen kisebb volt. Korábban már leírták, hogy míg az AD változás az axon károsodásra, az MD eltérés a demyelinizációra utal. Szintén nagyon fontos a magas számú diffúziós irány használata, így a demyelinizáció-szerű diffúziós eltérések nagyobb mértékben kimutathatók a fehérállományban. A fenti tanulmányokat összefoglalva csupán limitált számú kutatás áll rendelkezésre, mely a különböző struktúrális MRI paraméter mintázat és a klinikailag releváns kognitív tesztek kapcsolatát vizsgálta. A mi eredményeink alapján a BICAMS három altesztje az agy különböző területeinek eltéréseivel mutatnak összefüggést.

A vizuo-spatialis munkamemória legkifejezettebb meghatározója a kétoldali hippocampus atrófia volt. Korábbi tanulmányok, melyek a vizuo-spatialis memória struktúrális hátterét vizsgálták ellentmondásos eredményeket hoztak. Míg Kern a mediotemporalis kérget és a frontális kérget összekötő fasciculus uncinatust, addig Koenig és Dineen az elsődleges hippocampalis efferens, a fornix területén mért diffúziós értékeket, de magát a hippocampus atrófiát nem, találták a legmeghatározóbbnak. Fontos, hogy egy struktúra eltérése általában összefügg egy másik, akár funkcionálisan, akár struktúráisan, vele összeköttetésben álló struktúráéval.

A verbális memória teszt a teljes agytérfogattal és a jobb hippocampus atrófiájával függött össze. Ki kell emelnünk azt az érdekes tényt, hogy Dineen fentebb említett tanulmányában nem talált kapcsolatot a hippocampus atrófia és a verbális, illetve vizuo-spatialis memória möött, ám ő kisebb elemszámú betegcsoportot használt. Kiy tanulmánya szerint a CVLT teszt a jobb temporális szarv méreteivel korrelált, mely a hippocampalis térfogat indirekt mérője. Egy nemrégii tanulmány szerint a fizikális aktivitás által kiváltott hippocampalis viszkoelaszticitás

javítja a CVLT teszten nyújtott teljesítményt az SM betegekben. Míg a CVLT hosszú távú felidézése összefüggött a teljes agyi atrófiával, a CVLT tanulási pontszáma inkább a thalamus, az amygdala, a hippocampus térfogatával mutatott kapcsolatot. Egy lineáris regressziós analízis szerint a verbális tanulási képesség legjobb prediktora a nucleus caudatus mérete.

Érdekes megjegyezni a kognitív hanyatlás és a hippocampalis atrófia oldalisége közötti kapcsolatot. Mindkét oldali hippocampus egyformán határozta meg a BVMT teljesítményét, míg a CVLT esetében csak a jobb hippocampussal volt kapcsolat. Ez utóbbi eredmény különösen figyelemre méltó, tekintve, hogy korábbi tanulmányok szerint a jobb hippocampus mérete inkább a vizuospatialis memóriához, míg a bal a verbális memóriához köthető.

Ki kell emelnünk a tényt, hogy tanulmányunkban, mindhárom teszt közül az SDMT mutatott a legnagyobb területtel összefüggést. Yu a NAWM területén nemrég széleskörű demyelinizáció-szerű diffúziós paraméter változásokat írt le SM betegekben, melyek szoros összefüggést mutattak az SDMT teljesítményével. Egy másik tanulmány szerint az SDMT teljesítménye az agyi parenchymával mutat kapcsolatot. Ebben az esetben, csakúgy, mint mi, a szerzők a diffúziós paraméterek összefoglaló statisztikáját használták.

Következtetések

Tanulmányainkban nagy mértékű demyelinizációra utaló diffúziós paraméter eltéréseket találtunk mind a magas lézió terhelést mutató periventriculáris fehérállományban, mind a NAWM-ban. A betegekben szignifikáns teljes agy, fehérállomány és szürkeállomány atrófiát mutattunk ki. A PLS analízis alapján a szürkeállományi atrófiát leginkább a periventriculáris fehérállományban mért demyelinizáció-szerű diffúziós paraméter mintázat határozta meg. Eredményeink arra is rávilágítottak, hogy változatos MRI markerek kapcsolódnak a klinikai rokkantság, illetve a különböző kognitív domének sérülésének kialakulásához.

Míg az SM patológiája meglehetősen változatos, eredményeink arra mutatnak, hogy még azon folyamatoknak is lehet közös gyökere, melyek térben távol zajlanak egymástól. A liquor egy olyan feltételezhető közeg, mely ezen folyamatok között biztosítja a kapcsolatot, ám további vizsgálatok szükségesek még azon faktorok felderítéséhez, amik a szürke és fehérállományban a demyelinizáció létrejöttéért felelősek. Eredményeink arra is rávilágítanak, hogy a kortikális és szubkortikális struktúrák atrófiája, valamint a fehérállományi diffúziós paraméterek milyen fontos szerepet töltenek be a rokkantság kialakulásának és progressziójának megértésében. Ennek fényében szükséges volna ezen méréseket számításba venni a klinikai vizsgálatok során és a mindennapi rutin részeként alkalmazni.

Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani Dr. Vécsei Lászlónak, amiért lehetőséget biztosított arra, hogy kutatómunkámat a Neurológiai Klinikán végezhessem.

Külön köszönöm Dr. Kincses Zsigmond Tamásnak munkám során nyújtott segítségét és iránymutatását.

Köszönöm továbbá kollégáimnak és barátaimnak, Dr. Szabó Nikolettának, Dr. Király Andrásnak, Dr. Csete Gergővel, Dr. Veréb Dánielnek, Dr. Kincses Bálintnak, Dr. Bozsik Bencének, Maszlag-Török Ritának, Tuka Bernadettnek és Kocsis Krisztiánnak segítségüket és a munkalendületüket. Továbbá szeretném megköszönni a Neurológiai Klinika minden dolgozójának segítségét és támogatását.

Végül szeretnék köszönetet mondani családomnak és vőlegényemnek a türelmükért, kitartásukért és támogatásukért.